

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2002 年 7 月 18 日 (18.07.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/055107 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 47/36, 47/38, (HARAGUCHI, Mitsuhiro) [JP/JP]; 〒104-0031 東京都中央区京橋二丁目17番11号昭和薬品化工株式会社内 Tokyo (JP). 川崎 良彦 (KAWASAKI, Yoshihiko) [JP/JP]; 〒104-0031 東京都中央区京橋二丁目17番11号昭和薬品化工株式会社内 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP02/00082
- (22) 国際出願日: 2002 年 1 月 10 日 (10.01.2002)
- (25) 国際出願の言語: 日本語 (74) 代理人: 今村 正純, 外 (IMAMURA, Masazumi et al.); 〒104-0031 東京都中央区京橋1丁目8番7号京橋日殖ビル8階 Tokyo (JP).
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: (81) 指定国 (国内): CA, KR, US.
特願2001-2120 2001 年 1 月 10 日 (10.01.2001) JP
特願2001-206259 2001 年 7 月 6 日 (06.07.2001) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 昭和薬品化工株式会社 (SHOWA YAKUHIN KAKO CO., LTD.) [JP/JP]; 〒104-0031 東京都中央区京橋二丁目17番11号 Tokyo (JP). (84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).
- (72) 発明者; および 添付公開書類:
(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 原口 充宏 — 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: TOPICAL ANESTHESIA COMPOSITIONS

(54) 発明の名称: 局所麻酔用組成物

(57) Abstract: Topical anesthesia compositions containing a topical anesthetic as the active ingredient and an anesthetic sustaining agent selected from the group consisting of acidic mucopolysaccharides such as sodium chondroitin sulfate and cellulose derivatives such as hydroxypropylcellulose and being free from catecholamine. Because of having sustained effects appropriate for dental minor surgery such as tooth extraction these compositions are usable as safe topical anesthesia compositions for dental surgery or dentistry.

(57) 要約:

有効成分である局所麻酔薬とコンドロイチン硫酸ナトリウムなどの酸性ムコ多糖類及びヒドロキシプロピルメチルセルロースなどのセルロース誘導体からなる群から選ばれる麻酔作用持続剤とを含み、カテコールアミン類を含有しない局所麻酔用組成物。抜歯などの歯科小手術のために好適な作用持続性を有しており、口腔内外科用又は歯科用の安全な局所麻酔用組成物として使用できる。

WO 02/055107 A1

明 細 書

局所麻酔用組成物

技術分野

本発明は局所麻酔用の組成物に関する。さらに詳しくいうと、本発明は、抜歯などの歯科小手術のために好適な作用持続性を有する安全な局所麻酔用組成物に関するものである。

背景技術

口腔内外科や歯科領域での手術、特に歯科領域での抜歯などには、リドカイン [Lidocaine: 2-diethylamino-N-(2,6-dimethylphenyl)acetamide] を有効成分とする局所注射用の麻酔剤（局所麻酔剤）が用いられている。例えば、「歯科用キシロカインカートリッジ」（藤沢薬品工業株式会社）が臨床で用いられている。この局所麻酔剤は、注射液 1 ml 中に塩酸リドカイン 20 mg 及びエピネフリン 0.0125 mg を含有する局所投与用の組成物であり、浸潤麻酔または伝達麻酔を行う場合には通常 0.3～1.8 ml の量で用いる（同製剤の医薬品添付文書参照）。

一般的に、局所麻酔剤には局所の毛細血管を収縮させて血流を減少させる作用を有するエピネフリンなどのカテコールアミンが配合されている。このカテコールアミンの作用は、血流低下によって手術部位における出血を減少させるとともに、有効成分である麻酔薬の血中移行（拡散）を低減させ、局所組織内に高濃度の麻酔薬を維持して持続的な局所麻酔作用を発揮させることにある (Collins, V.J., Principles of Anesthesiology, 2nd Ed., Lea and Febiger, Philadelphia, 1976; 歯科用局所麻酔剤については、総説として、歯界展望：別冊「抜歯の臨床」、4. 歯科用局所麻酔剤, pp.84-94, 1979 年を参照のこと)。

しかしながら、局所投与された麻酔剤に含まれるエピネフリンが他の部位や全身においても血管収縮を引き起こす可能性があることから、エピネフリンを含有

する歯科用局所麻酔剤については、従来、高血圧、動脈硬化、心不全、甲状腺機能亢進、又は糖尿病の患者や血管攣縮の既往のある患者に対しての投与の危険性が指摘されていた。このため、これらの患者に対しては投与が原則禁忌とされている（「原則禁忌」とは上記の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与することを意味している。平成12年6月付け厚生省医薬安全局安全対策課課長通知）。

臨床に供されている歯科用リドカイン製剤では 1/80,000 (g/ml, 1 ml あたり 0.0125 mg) のエピネフリンが配合されているが、エピネフリンの副作用を軽減する目的で、抜歯など短時間の歯科手術に好適な持続性を有する局所麻酔用組成物として 1/200,000 (g/ml) 程度のエピネフリン (1 ml あたりフリー体換算量で 0.005 mg) を配合した歯科用麻酔剤が提案されている (国際公開 W097/07794)。もっとも、この製剤では歯科用の小手術などに必要かつ十分な持続的麻酔作用を達成できるものの、エピネフリンによる副作用の可能性を完全に排除できるわけではないことから、局所麻酔剤の作用を持続させるための他の手段の提供が求められていた。

発明の開示

本発明の課題は、作用の持続性に優れた局所麻酔用の組成物を提供することにある。より具体的には、本発明の課題は、カテコールアミン類を用いることなく、抜歯などの歯科小手術や口腔内外科手術のために好適な作用持続性を発揮できる安全な局所麻酔用組成物を提供することにある。

本発明者らは上記の課題を解決すべく鋭意研究を行った結果、コンドロイチン硫酸ナトリウムなどの酸性ムコ多糖類及びヒドロキシプロピルメチルセルロースなどのセルロース誘導体からなる群から選ばれる物質が、塩酸リドカインなどの局所麻酔薬の麻酔作用を顕著に持続する作用を有することを見出した。本発明は上記の知見に基いて完成された。

すなわち、本発明は、有効成分である局所麻酔薬と酸性ムコ多糖類及びセルロース誘導体からなる群から選ばれる麻酔作用持続剤とを含み、カテコールアミン

類を含有しない局所麻酔用組成物を提供するものである。上記の局所麻酔用組成物は、好ましくは口腔内外科用又は歯科用の局所麻酔用組成物として提供される。この発明の好ましい態様によれば、局所麻酔薬が塩酸リドカインである上記の局所麻酔用組成物；酸性ムコ多糖類がコンドロイチン硫酸ナトリウムである上記の局所麻酔用組成物；セルロース誘導体がヒドロキシプロピルメチルセルロースである上記の局所麻酔用組成物が提供される。

別の観点からは、酸性ムコ多糖類及びセルロース誘導体からなる群から選ばれる局所麻酔薬の作用持続剤が本発明により提供される。この発明の好ましい態様によれば、局所麻酔薬が塩酸リドカインである上記の作用持続剤；酸性ムコ多糖類がコンドロイチン硫酸ナトリウムである上記の作用持続剤；セルロース誘導体がヒドロキシプロピルメチルセルロースである上記の作用持続剤が提供される。

さらに別の観点からは、上記の局所麻酔用組成物の製造のためのムコ多糖類及びセルロース誘導体からなる群から選ばれる物質の使用；及び局所麻酔薬の作用を持続させる方法であって、局所麻酔薬とともにムコ多糖類及びセルロース誘導体からなる群から選ばれる物質を局所投与する工程を含む方法が本発明により提供される。

発明を実施するための最良の形態

本発明の組成物に含まれる局所麻酔剤の種類は特に限定されないが、コカイン、トロパコカインなどのコカイン類似体；プロカイン、テトラカインなどの水溶性アミノ安息香酸エステル類；ピペロカイン、ストバインなどの安息香酸エステル類；シクロメチカイン、バレットキシカインなどのアルコキシ安息香酸エステル類；ジクロニン、ファリカインなどのアミノケトン類；プラモキシシンなどのアミノエーテル類；アモラノンなどのベンゾフラノン誘導体；フェナカインなどのアミジン又はグアニジン誘導体；ジベロドンなどのウレタン誘導体；ジブカインなどのキノリン又はイソキノリン誘導体；リドカインなどのアミノ酸アニリド；アミノ安息香酸エチルなどのアミノ安息香酸アルキルエステル類などを挙げることで

きる。

上記の局所麻酔薬の分類は、便宜上、高木・小澤共編「薬物学」、株式会社南山堂、1976 年第 2 刷発行の第 202~205 頁、表 32 に記載された分類に従って記載したが、上記以外の分類も可能であること、並びに本発明の組成物の有効成分がこれらに限定されないことを理解すべきである。これらの局所麻酔薬は、一般的には、生理学的に許容される塩の形態で使用されるが、そのような塩としては、例えば、塩酸塩又は硫酸塩などの鉍酸塩を挙げることができる。これらのうち、好ましくは、リドカイン、プロカイン、テトラカイン、ジブカイン、及びそれらの塩からなる群から選ばれる局所麻酔薬を用いることができる。さらに好ましくは、塩酸リドカイン、塩酸プロカイン、塩酸テトラカイン、塩酸ジブカインからなる群から選ばれる局所麻酔薬を用いることができ、塩酸リドカインを用いることが特に好ましい。

本発明の組成物において局所麻酔薬の作用持続剤として用いられる酸性ムコ多糖は動物の結合組織に広く存在するヘテロ多糖類であり、反復単位の一糖はヘキシサミンとグルクロン酸である。酸性ムコ多糖類の種類は特に限定されないが、コンドロイチン硫酸又はヒアルロン酸などを挙げることができる。酸性ムコ多糖の塩を用いることもできる。本発明の組成物に好適な酸性ムコ多糖はコンドロイチン硫酸であり、最も好ましいのはコンドロイチン硫酸ナトリウムである。コンドロイチン硫酸ナトリウムは哺乳類動物や魚類の軟骨から抽出したものが市販されており容易に入手可能である。

本発明の組成物において局所麻酔薬の作用持続剤として用いられるセルロース誘導体としては、例えば、セルロースのエーテル誘導体を用いることができる。セルロースのエーテル誘導体としては、ヒドロキシプロピルセルロース又はヒドロキシプロピルメチルセルロースなどを挙げることができる。また、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートのようなエステル化されたセルロースエーテル誘導体を用いてもよい。本発明の組成物に好適なセルロース誘導体はヒドロキシプロピルメチルセルロースである。ヒドロキシプロピルメチルセル

ローズとしては、メトキシ基及びヒドロキシプロポキシ基の導入率に応じて種々の規格の製品を入手できるが、日本薬局方に収載されたヒドロキシプロピルメチルセルローズ 2208、2906、及び 2910 などが好適であり、いずれも市販品を容易に入手可能である（例えば信越化学工業製のメトロースなど）。

本発明の組成物には、酸性ムコ多糖類及びセルローズ誘導体からなる群から選ばれる麻酔作用持続剤を 1 種又は 2 種以上配合することができる。酸性ムコ多糖類及びセルローズ誘導体を組み合わせて用いることも好ましい態様である。酸性ムコ多糖類及びセルローズ誘導体からなる群から選ばれる麻酔作用持続剤の配合量は、麻酔作用持続剤の種類、局所麻酔薬の種類、所望の局所麻酔の持続時間及び麻酔強度などに応じて適宜選択することができるが、一般的には局所麻酔薬 1 g に対して 0.1 g～10 g 程度の範囲から選択することができる。局所麻酔用組成物の麻酔持続時間は、例えば日本歯科麻酔学会雑誌，16，pp.10-22，1988；日本歯科麻酔学会雑誌，27，pp.158-164，1999 などに記載の方法により簡便かつ正確に判定することができ、本明細書の実施例にはその方法を具体的に示した。

本発明の局所麻酔用組成物は、一般的には、上記の成分と必要に応じて局所注射用の組成物に配合すべき添加剤として当業者に利用可能な製剤用添加物とを注射用蒸留水に溶解した水溶液状の注射用組成物として提供することができる。また、凍結乾燥製剤などの乾燥形態の製剤として調製し、用時に溶解して使用することも可能である。一般的には、滅菌状態でアンプル、バイアル、又はカートリッジ等に充填された後に臨床に供される。製剤用添加物としては、例えば、浸透圧比を約 0.8～1.3、好ましくは約 1.0 に調整するための塩化ナトリウム等の等張化剤；pH を約 3.0～7.5、好ましくは 3.3～7.0 の範囲に調整するための塩酸又は水酸化ナトリウム等の pH 調節剤、パラオキシ安息香酸メチルなどの防腐剤などを用いることができる。

本発明の局所麻酔用組成物は、口腔内外科用または歯科用の小手術、好ましくは歯科での抜歯など数分～10 分程度で終了する手術に好適に使用できる。もっとも、本発明の組成物の適用対象は口腔内外科用または歯科用に限定されることは

なく、例えば、皮膚切開などの外科用の局所麻酔に用いることも可能である。本発明の組成物に含まれる局所麻酔薬の作用持続剤は、局所麻酔薬の作用時間を延長するとともに、麻酔強度を高める作用を有している。従って、本発明の局所麻酔用組成物は、エピネフリンなどのカテコールアミン類を用いることなく局所麻酔の強度及び持続性が高められており、安全な局所麻酔薬として、高血圧、動脈硬化、心不全、甲状腺機能亢進、又は糖尿病の患者や血管攣縮の既往のある患者に対しても使用できるという特徴がある。

本発明の組成物は当業者に周知の方法で製造可能である。本発明組成物の製造方法の具体例を以下の実施例に詳細に説明したが、本発明の組成物の製造方法は実施例の方法に限定されることはなく、これらの方法に適宜の改変や修飾を加えることが可能である。

実施例

以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例により限定されることはない。

例 1 (比較例)

クエン酸 1 g 及び塩酸リドカイン 2 g を注射用蒸留水 80 mL に溶解し、塩酸を適量加えて pH4 に調整した後、全量を 100 mL になるように注射用蒸留水を加えて局所麻酔用組成物を製造した。

例 2 (比較例)

グリセリン 1 g 及び塩酸リドカイン 2 g を注射用蒸留水 80 mL に溶解し、塩酸を適量加えて pH4 に調整した後、全量を 100 mL になるように注射用蒸留水を加えて局所麻酔用組成物を製造した。

例 3 (比較例)

塩化ベンゼトニウム 0.1 g 及び 塩酸リドカイン 2 g を注射用蒸留水 80 mL に溶解し、塩酸を適量加えて pH4 に調整した後、全量を 100 mL になるように注射用蒸留水を加えて局所麻酔用組成物を製造した。

例 4 (本発明：リドカイン pH4 群)

コンドロイチン硫酸ナトリウム 1 g 及び塩酸リドカイン 2 g を注射用蒸留水 80 mL に溶解し、塩酸を適量加えて pH4 に調整した後、全量を 100 mL になるように注射用蒸留水を加えて本発明の局所麻酔用組成物を製造した。

例 5 (本発明)

ヒドロキシプロピルメチルセルロース 1 g 及び塩酸リドカイン 2 g を注射用蒸留水 80 mL に溶解し、塩酸を適量加えて pH4 に調整した後、全量を 100 mL になるように注射用蒸留水を加えて本発明の局所麻酔用組成物を製造した。

例 6 (本発明)

コンドロイチン硫酸ナトリウム 1 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 1 g、及び塩酸リドカイン 2 g を注射用蒸留水 80 mL に溶解し、塩酸を適量加えて pH4 に調整した後、全量を 100 mL になるように注射用蒸留水を加えて本発明の局所麻酔用組成物を製造した。

例 7 (本発明：リドカイン pH6 群)

コンドロイチン硫酸ナトリウム 1 g 及び塩酸リドカイン 2 g を注射用蒸留水 80 mL に溶解し、水酸化ナトリウムを適量加えて pH6 に調整した後、全量を 100 mL になるように注射用蒸留水を加えて本発明の局所麻酔用組成物を製造した。

例 8 (本発明：リドカイン pH7 群)

コンドロイチン硫酸ナトリウム 1 g 及び塩酸リドカイン 2 g を注射用蒸留水 80

mL に溶解し、水酸化ナトリウムを適量加えて pH7 に調整した後、全量を 100 mL になるように注射用蒸留水を加えて本発明の局所麻酔用組成物を製造した。

試験例

週齢 7~8 週、体重 190 g~260 g の Wistar 系雄性ラットを用い、腹腔内へチアミラルナトリウムを投与し、気管切開と気管内挿管を行い浅麻酔自発呼吸下で実験を行った。刺激電極をラット上顎切歯の歯髄内へ挿入して電気刺激を与え、ラット体性感覚誘発電位 (SEP : Somatosensory Evoked Potential) は刺激電極の反対側の側頭骨表面より導出し、その SEP 振幅 [P1-N1] を測定した。薬液は口蓋粘膜へ 50 μ L 傍骨膜注射を行った。SEP 測定は、薬液注射前 3 回測定の平均値をコントロール値とし、注射直後、以後 2 分おきに 10 分まで、その後 5 分おきに 30 分まで、その後 10 分おきに 120 分までの計 22 回行い、各値をコントロール値より百分率に換算して求めた。測定途中で局所麻酔効果が消失し回復が認められた例については、その時点で測定終了とした。各時点で得られた [P1-N1] は浸潤麻酔前値を対照値として百分率に換算し、結果を以下の表 1 に示した。例 4、7 及び 8 については 1 群 n=6 とし、平均値として示した。

表中、単位はパーセントであり、数値が 100 パーセントに近くなった場合に麻酔強度が消失したことを示す。対照 1 は塩酸リドカイン 2 g を注射用蒸留水 80 mL に溶解し、塩酸を適量加えて pH4 に調整した後、全量を 100 mL になるように注射用蒸留水を加えて製造した局所麻酔用組成物であり、対照 2 は 100 mL 中に塩酸リドカイン 2 g、酒石酸水素エピネフリン 2.5 mg、ピロ亜硫酸ナトリウム 60 mg (pH 4) を含む市販の局所麻酔剤 (オーラ注カートリッジ、昭和薬品化工株式会社製) である。表 1 に示された結果から、本発明の局所麻酔用組成物 (例 4~6) ではエピネフリンを含む市販の局所麻酔用組成物 (対照 2) と同等の麻酔持続時間及び麻酔強度が得られたことが明らかである。

表 1

時 間	例								対照	
	1	2	3	4	5	6	7	8	1	2
Control	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
0 分	61.9	62.0	93.2	62.8	54.7	51.7	67.2	71.2	65.5	28.5
2	37.7	45.1	46.9	33.1	15.5	8.9	45.6	36.2	56.4	26.1
4	45.8	31.7	40.7	19.6	13.8	8.0	26.9	23.4	48.9	16.5
6	34.8	20.2	24.1	15.7	9.7	3.7	24.8	15.0	42.3	10.9
8	31.1	14.7	39.8	17.0	8.4	0.5	20.8	14.0	45.4	6.9
10	28.1	14.6	52.7	15.2	5.4	3.1	21.2	11.4	34.4	6.9
15	52.7	50.5	58.2	16.0	6.3	3.6	20.2	13.7	30.0	2.4
20	69.4	81.3	73.1	18.6	15.0	4.8	16.2	11.6	39.4	8.2
25	73.7	126.8	97.5	26.2	21.0	10.0	20.4	12.9	52.8	10.2
30	86.6		94.1	31.0	19.6	16.3	19.5	12.6	58.6	14.4
40	97.2		110.2	51.8	25.6	16.9	32.7	19.2	84.0	18.8
50	104.9			68.5	25.1	28.3	46.8	26.9	83.0	30.6
60				87.4	43.5	28.6	60.7	33.1	108.3	46.2
70				98.6	55.3	50.8	69.8	51.6		57.4
80				107.4	72.4	73.2	79.2	70.7		57.4
90				116.0	83.8	92.8	89.9	85.9		70.8
100				110.3	80.3	92.9	93.1	92.2		93.3
110				115.2	83.1	99.5	98.3	98.2		103.3
120				110.5	95.9	93.2	100.9	110.1		102.2

産業上の利用可能性

本発明の局所麻酔用組成物は、エピネフリンなどのカテコールアミン類を用いることなく局所麻酔の強度及び持続性が高められており、抜歯などの短時間の歯科手術や口腔外科手術を行うための安全な局所麻酔用組成物として有用である。

請求の範囲

1. 有効成分である局所麻酔薬と酸性ムコ多糖類及びセルロース誘導体からなる群から選ばれる麻酔作用持続剤とを含み、カテコールアミン類を含有しない局所麻酔用組成物。
2. 口腔内外科用又は歯科用の請求の範囲第1項に記載の局所麻酔用組成物。
3. 局所麻酔薬が塩酸リドカインである請求の範囲第1項又は第2項に記載の局所麻酔用組成物。
4. 酸性ムコ多糖類がコンドロイチン硫酸ナトリウムである請求の範囲第1項ないし第3項のいずれか1項に記載の局所麻酔用組成物。
5. セルロース誘導体がヒドロキシプロピルメチルセルロースである請求の範囲第1項ないし第3項のいずれか1項に記載の局所麻酔用組成物。
6. 酸性ムコ多糖類及びセルロース誘導体からなる群から選ばれる局所麻酔薬の作用持続剤。
7. 局所麻酔薬が塩酸リドカインである請求の範囲第6項に記載の作用持続剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/00082

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K47/36, 47/38, 31/167, 45/00, A61P23/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K47/36, 47/38, 31/167, 45/00, A61P23/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1926-1992	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-1996
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-1992	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2002

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PAAVOLA, Anne et al., "Controlled release of lidocaine from injectable gels and efficacy in rat sciatic nerve block", Pharm. Res., (1995), Vol.12, No.12, pages 1997 to 2002	1-3,5-7
X	GB 1570627 A (Chinoin Gyogyszer es Vegyszeti Termekek Gyara Rt.), 02 July, 1980 (02.07.1980), Full text & HU 15104 A	1-4,6,7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
13 February, 2002 (13.02.02)

Date of mailing of the international search report
26 February, 2002 (26.02.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K47/36, 47/38, 31/167, 45/00, A61P23/02

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K47/36, 47/38, 31/167, 45/00, A61P23/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1992

日本国公開実用新案公報 1971-1992

日本国登録実用新案公報 1994-1996

日本国実用新案登録公報 1996-2002

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	PAAVOLA, Anne et al, Controlled release of lidocaine from injectable gels and efficacy in rat sciatic nerve block, Pharm. Res., 1995, Vol. 12, No. 12, pages 1997 to 2002	1-3, 5-7
X	GB 1570627 A (Chinoin Gyogyszer es Vegyszeti Termekek Gyara Rt.) 1980. 07. 02 全文 & HU 15104 A	1-4, 6, 7

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

13. 02. 02

国際調査報告の発送日

26.02.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

田村 聖子

4C

9841

(印)

電話番号 03-3581-1101 内線 6247

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.